

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
A61L 27/40
A61K 31/41 A61F 2/06
A61M 29/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02112955. X

[43] 公开日 2002 年 11 月 13 日

[11] 公开号 CN 1378865A

[22] 申请日 2002.4.26 [21] 申请号 02112955. X
[71] 申请人 维科医疗器械(苏州)有限公司
地址 215011 江苏省苏州市新区滨河路 233 号 301 室
[72] 发明人 曾 敏 顾兴中 陈毅生
贾三庆 王 雷

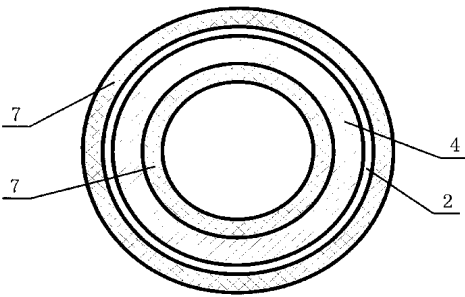
[74] 专利代理机构 苏州创元专利事务所有限公司
代理人 马明渡

权利要求书 1 页 说明书 21 页 附图 2 页

[54] 发明名称 一种药物包被血管支架

[57] 摘要

一种药物包被血管支架,主要由管网状血管支架、药物和载体组成,药物通过载体包被在血管支架表面,其特征在于:所述药物包含沙坦类药物中的一种或一种以上的混合;所述沙坦类药物包括缬沙坦(Valsartan),氯沙坦(losartan),依贝沙坦(irbesartan),坎地沙坦(candesartan),泰米沙坦(telmisartan),爱坡沙坦(eprosartan),塞瑞沙坦(saprisartan),泰叟沙坦(tasosartan)和祖拉沙坦(zolasartan)。本发明不同于以往药物作用途径,是从受体阻断水平起作用,选择了沙坦类药物作为 AT1 受体阻断剂,并采用包埋、吸附和夹套等多种方式包被支架,较好地控制了药物释放速度,可有效地减少血管阻塞病人介入治疗后再狭窄的发生率,大幅度减低病人的并发症发生,提高病人的存活率及生活质量。



ISSN 1008-4274

1、一种药物包被血管支架，主要由管网状血管支架、药物和载体组成，药物通过载体包被在血管支架表面，其特征在于：所述药物包含沙坦类药物中的一种或一种以上的混合；所述沙坦类药物包括缬沙坦（Valsartan），氯沙坦（losartan），依贝沙坦（irbesartan），坎地沙坦（candesartan），泰米沙坦（telmisartan），爱坡沙坦（eprosartan），塞瑞沙坦（sapisartan），泰叟沙坦（tasosartan）和祖拉沙坦（zolasartan）。

2、根据权利要求1所述的血管支架，其特征在于：所述药物为沙坦类药物中的一种或一种以上的混合。

3、根据权利要求1所述的血管支架，其特征在于：所述药物为沙坦类药物中的一种或一种以上与抗细胞增殖类的混合药物。

4、根据权利要求1所述的血管支架，其特征在于：所述载体为聚合物，血管支架表面涂覆一层聚合物涂层，该聚合物涂层外再涂覆一层药物或混合药物涂层，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层，以此构成三明治式包埋药物的支架结构。

5、根据权利要求1所述的血管支架，其特征在于：所述载体为聚合物，血管支架表面涂覆一层带微孔的聚合物涂层，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层的微孔中，以此构成微孔释放药物的支架结构。

6、根据权利要求1所述的血管支架，其特征在于：所述载体为聚合物膜或生物材料膜，血管支架表面涂覆药物涂层，支架和药物涂层整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜中间。

一种药物包被血管支架

技术领域

本发明涉及医疗器械领域，涉及一种采用药物包覆的血管扩张支架，具体涉及一种含有沙坦类药物包覆的血管支架。该药物血管支架可有效防止支架术后再狭窄的发生。

背景技术

自从血管支架作为介入治疗心血管及外周血管阻塞病变的主要手段以来，该技术发展迅速，目前已占此类疾病治疗的 80% 以上。但该技术的最大缺陷是支架术后血管再狭窄的发生，从目前统计数字看，支架术后再狭窄发生率为 15%-30% 左右。支架术后血管再狭窄的原因在于：支架扩张造成血管内膜损伤后诱发了血管平滑肌细胞产生过度增殖，从而导致血管内膜的增生，结果造成支架术后的再狭窄。

附图 1 为内皮形成机理示意图。针对再狭窄的机理问题人们进行了大量的实验研究，认为以下机制可能参与了再狭窄的过程：(i) 内皮受损，炎症过程的启动，受体被激活 (ii) 平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 的增殖、迁移以及细胞外基质的分泌：生长因子依赖的 SMC 的增殖，蛋白酶依赖的 SMC 向受损区域的迁移，细胞因子启动的基质的沉积。

目前可以通过以下几个途径去抑制再狭窄的发生：

1、减小血管损伤

该方法主要与支架及支架术操作有关，可以通过改善支架设计，提高支架的生物相容性。同时还可以在支架扩张中采用低压扩张的方式，从而人为地减小对血管的损伤。

2、抑制炎症反应

主要是通过提高生物相容性来达到。对支架表面进行改性处理，如进行镀膜（如 SiC，TiO_x 等镀膜）将 316L 不锈钢支架表面包覆，提高表面的抗血小板沉积能力，同时抑制不锈钢材料中镍、铬等元素析出而造成的炎症反应。

此外还可以选择一些抑制炎症反应的药物进行支架涂膜，如选用地塞米松 (Dexamethasone)、甲基强地松龙 (Methyl-prednisolone) 等药物来抑制炎

症反应，从而减小再狭窄的发生。

3、抑制细胞迁移

因为细胞迁移是血管平滑肌细胞（SMC）生长中的一个重要环节。阻碍了细胞迁移，也就意味着降低了细胞的增殖程度，减小了再狭窄的发生。如选用巴蒂玛斯泰特（Batimastat），脯氨酰基 3-羟化酶抑制剂（Prolyl Hydroxylase inhibitors），海龙富基诺（halofuginone），c-蛋白酶抑制剂（C-Proteinase inhibitors）等 MMP 抑制剂可作为抑制细胞迁移的药物。

4、抗细胞增殖的药物

细胞生长周期中的增殖阶段是支架导致血管内膜增生的原因。在这一阶段可以选用抑制细胞增殖的药物，如雷帕霉素（Rapamycin），放射菌素甲氨喋呤（Actinomycin methothrexate），QP-2，紫杉醇（Taxol），Angiopeptin，BCP678，Paclitaxel，长春新碱（Vincristine），丝裂霉素（Mitomycin）及阿波特 ABT-578（Abbott ABT-578）等药物进行支架涂膜，抑制支架术后的再狭窄，该类药物是目前普遍采用的进行抑制再狭窄的支架包覆药物。

5、促进愈合及内皮化的药物

如选用 BCP671，雌激素（Estrogen）和 VE 生长因子（VEGF）都是可以促进血管内皮化的支架包膜药物。

结合上述各种抑制支架术后再狭窄的途径，可以发现抑制再狭窄的支架涂膜药物可以从多个角度产生作用去抑制再狭窄。尽管如此，支架术后血管再狭窄的发病率仍未得到有效控制。为此，本发明不同于上述途径，是从受体阻断水平起作用的角度出发，选择合适药物制成药物包被支架来预防再狭窄，从而实现减缓甚至消除血管再狭窄的发生。

发明内容

为达到上述目的，本发明采用的技术方案是：一种药物包被血管支架，主要由管网状血管支架、药物和载体组成，药物通过载体包被在血管支架表面，所述药物包含沙坦类药物中的一种或一种以上的混合；所述沙坦类药物包括缬沙坦（Valsartan），氯沙坦（losartan），依贝沙坦（irbesartan），坎地沙坦（candesartan），泰米沙坦（telmisartan），爱坡沙坦（eprosartan），塞瑞沙坦（sapisartan），泰叟沙坦（tasosartan）和祖拉沙坦（zolasartan）。

上述技术方案的有关内容和变化解释如下：

所述“血管支架”是指一种用于作为介入治疗心血管及外周血管阻塞病变的血管扩张支架，包括不锈钢支架、钴合金支架、以及镍钛合金支架等。血管支架是一种新型的微创伤（伤口仅 2mm 左右）介入治疗方法，这种方法是利用 PTCA 手术中的球囊导管把支架送入变窄血管处，在球囊扩张的同时，撑开支架，从而达到扩张血管的目的。目前最典型的支架是由不锈钢管经激光切割而成，整体为网形管状结构。使用时，在医学影像设备的监护下，利用穿刺针、导管等医疗器械，将该支架经动脉送到病变部位，然后使支架膨胀，撑开病变动脉，达到治疗的目的。

上述技术方案中，所述“药物包含沙坦类药物中的一种或一种以上的混合”，其中“包含”表示开放的含义，即药物中沙坦类是必须，还可以包含其它药物，当然药物中仅含沙坦类药物也是允许的。其中“一种或一种以上的混合”表示可以选择沙坦类药物 9 种中的一种或者一种以上混合使用在支架上。根据这种解释，本发明所述药物一种较好的方案为：沙坦类药物中的一种或一种以上的混合。另一种较好的方案为：沙坦类药物中的一种或一种以上与抗细胞增殖类的混合药物。

沙坦类药物目前包括缬沙坦（Valsartan），氯沙坦（losartan），依贝沙坦（irbesartan），坎地沙坦（candesartan），泰米沙坦（telmisartan），爱坡沙坦（eprosartan），塞瑞沙坦（sapisartan），泰叟沙坦（tasosartan）和祖拉沙坦（zolasartan）九种，其中前四种沙坦类药物的中文名称已被同行认可，而后五种沙坦类药物的中文名称是译音，应以英文名称为准。另外，附带说明：本发明专利申请文件中的名称翻译，如果不准确均以英文或所表达的对象为准。

本发明是将缬沙坦等沙坦类药物以聚合物为载体包被在金属支架表面，其结构主要由金属支架与聚合物载体和药物的涂层组成。

当选择了合适的药物后，合理的实现药物的释放是比较重要的。

本发明采用两种释放方式：一种是 coating 释放，即通过聚合物载体进行释放；另一种是膜释放，即通过聚合物膜和生物材料膜等进行释放。

药物的释放速率与涂膜形式、涂膜表面积、涂膜厚度、药物在聚合物载体中的扩散系数等因素有关。因此选择合适的涂膜方式、聚合物载体和控制涂膜厚度就决定了药物的释放。所述“载体”是指可以将药物有效装载在支架上的

一种介质，载体的作用至少有两点：一是装载药物，二是控制药物的释放速率。以下还要详细介绍。

本发明采用的药物包被支架的结构和方式包括以下三种：即包埋方式、吸附方式和夹套方式，其中包埋和吸附两种方式属于 **coating** 释放方式，夹套方式属于膜释放方式。

1、包埋方式

参见附图 2 所示，所述载体为聚合物，血管支架表面涂覆一层聚合物涂层，该聚合物涂层外再涂覆一层药物或混合药物涂层，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层，以此构成三明治式包埋药物的支架结构。具体可以先在支架表层 **coating** 一层纯聚合物涂层，以增加支架与载药涂层的亲和力，接着 **coating** 一层载药聚合物涂层或一层药物，最外层为带微孔的聚合物涂层。若要减缓药物的释放可以采用在最外层采用可生物降解的单纯聚合物或含多孔的非降解聚合物的顶涂（**Top-coat**）来延缓药物的释放。以往减缓药物的释放是通过增加涂膜的厚度来实现，但往往涂膜的厚度增加后又容易使涂膜的力学性能下降。若要将药物快速释放可将药物涂层作为最外层。

2、吸附方式

参见附图 3 所示，所述载体为聚合物，血管支架表面涂覆一层带微孔的聚合物涂层，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层的微孔中，以此构成微孔释放药物的支架结构。具体操作时可以首先制备带微孔的聚合物涂层，然后将药物吸附于微孔之内，通过毛细管原理将药物释放。

3、夹套方式

参见附图 4 所示，所述载体为聚合物膜或生物材料膜，血管支架表面涂覆药物涂层，支架和药物涂层整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜中间。夹套方式与包埋方式的区别为：夹套方式是以整体膜夹持结构来体现的，管网支架的杆上和杆件之间的空隙中都包含药物，而包埋方式只在支架金属杆上涂覆有药物，一般情况杆件之间的空隙中没有药物。

本发明中所述的涂膜或涂覆可以采用浸涂和喷涂两种方法进行，具体实施中要根据药物和载体的浓度以及实际需要来定，一般情况下，药物多数采用浸涂方式，以免造成喷涂的浪费，而聚合物多数采用喷涂，因为当浓度高时浸涂容易造成挂膜。

包埋方式中先在支架上喷涂一层纯聚合物涂层，成膜后再浸涂一定量的药物分散液，最后再喷涂一层聚合物涂层（**Top-coat**），从而形成三明治涂层结构。这样既节省了药物，又满足了支架使用过程中对聚合物涂层的要求，同时这种涂膜方式也实现了药物以较理想的模式进行释放。

本发明所述的 **coating** 包埋释放方式中聚合物载体为生物相容性较好的聚合物。所述的可生物降解的聚合物载体有如下几种：

多聚乳酸（**Polylactic acid—PLA**）、脂肪族聚酯（**aliphatic polyesters**），聚氨基酸 **poly (amino acids)**，共聚（醚-酯）**copoly(ether-esters)**，聚烯烃草酸盐（**polyalkylenes oxalates**），聚酰胺（**polyamides**），聚亚氨基碳酸盐 **poly(iminocarbonates)**，正聚酯（**polyorthoesters**），聚醚酯（**polyoxaesters**），聚酯酰胺（**polyamidoesters**），带氨基的聚醚酯（**polyoxaesters containing amido groups**），聚酐 **poly(anhydrides)**，聚磷酸酯（**polyphosphazenes**）等。

本发明所述的聚合物同时要求具备良好的机械性能，即具有较高的断裂伸长率，并且与支架具有很好的粘附性，因此我们多采用可生物降解的聚合物弹性体材料。

本发明所述的 **coating** 包埋释放方式中非生物降解的聚合物载体多为生物稳定性较好的聚合物。所述的非生物降解的聚合物载体有如下几种：

聚氨酯（**Polyurethanes-PU**），硅树脂（**silicones**），聚甲基丙烯酸酯（**poly(meth)acrylates**），聚酯（**polyesters**），聚环氧乙烷 **polyalkyl oxides (polyethylene oxide)**，聚乙烯醇（**polyvinyl alcohols**），**polyethylene glycols**（聚乙二醇）**and polyvinyl pyrrolidone**（聚乙烯吡咯烷酮），明胶蛋白（**gelatin**），聚硅氧烷（**Polysiloxane**）等。

本发明所述的 **coating** 吸附释放方式中聚合物载体为微孔的聚合物材料。如上述的聚合物载体包括多聚乳酸（**Polylactic acid—PLA**）、脂肪族聚酯（**aliphatic polyesters**），聚氨基酸 **poly (amino acids)**，共聚（醚-酯）**copoly(ether-esters)**，聚烯烃草酸盐（**polyalkylenes oxalates**），聚酰胺（**polyamides**），聚亚氨基碳酸盐 **poly(iminocarbonates)**，正聚酯（**polyorthoesters**），聚醚酯（**polyoxaesters**），聚酯酰胺（**polyamidoesters**），带氨基的聚醚酯（**polyoxaesters containing amido groups**），聚酐 **poly(anhydrides)**，聚磷酸酯（**polyphosphazenes**），聚氨酯（**Polyurethanes-PU**），

硅树脂 (**silicones**), 聚甲基丙烯酸酯 (**poly(meth)acrylates**), **polyesters** (聚酯), **polyalkyl oxides (polyethylene oxide)** 聚环氧乙烷, 聚乙烯醇 (**polyvinyl alcohols**), **polyethylene glycols** (聚乙二醇) and **polyvinyl pyrrolidone** (聚乙烯吡咯烷酮), 明胶蛋白 (**gelatin**), 聚硅氧烷 (**Polysiloxane**) 等和微孔陶瓷。

本发明所述的膜释放方式中聚合物载体为生物相容性及机械性能较好的聚合物。所述的聚合物载体有如下几种: 聚氨酯 (**PU**), 聚四氟乙烯 (**PTFE**), 聚碳酸酯 (**PC**) 等。所述的生物材料有从动物的腔静脉和腔动脉中提取的胶原蛋白。

溶剂的选择应综合聚合物的粘度、聚集状态及药剂的溶解性, 支架的润湿性, 溶剂的蒸发速率等因素综合考虑。首选的溶剂应是药剂及聚合物都能溶解在其中。在某些情况下则是聚合物可以溶解在溶剂中, 而药剂则是分散到聚合物与溶剂的混合溶液中。在这种情况下, 应选择小的药剂分子可以悬浮在其中, 但又不使它集聚或凝聚成块的溶剂, 以防止使用时集聚的药剂颗粒阻塞支架的空隙。虽然溶剂挥发性是我们选择的主要依据, 最好它能完全挥发, 但溶剂的无毒性, 无致癌性以及环境良好性也是我们选择的重要指标。我们也可使用混合溶剂系统来控制粘度和挥发速率。在任何情况下所选的溶剂都应相对稳定, 不与药剂及聚合物载体反应。

本发明首选的溶剂包括:

丙酮 (**acetone**), N-甲基吡咯 (**N-methylpyrrolidone**) (**NMP**), 二甲基亚砷 (**DMSO**), 甲苯 (**toluene**), 二氯甲烷 (**methylene chloride**), 氯仿 (**chloroform**), 1,1,2-三氯乙烷 (**TCE**), 氟里昂 (**freon**), 二氧杂环乙烷 (**dioxane**), 醋酸乙酯 (**ethyl acetate**), 四氢呋喃 (**THF**), 二甲基甲酰胺 (**DMF**) 以及二甲基乙酰胺 (**DMAC**) 等。

由于上述技术方案运用, 本发明与现有技术相比具有以下优点和积极效果:

本发明采用的血管紧张素拮抗剂作为 **AT1** 受体阻断剂, 不同于以往的作用于影响细胞周期的抗增殖的药物, 如免疫抑制剂雷帕霉素 (**Rapamycin**), 后者对细胞有损伤作用, 影响内皮的愈合, 导致血栓的形成。

以往将它们作为治疗高血压病的一种血管紧张素 **II (AngII)** 使用, 由于血管紧张素 **II (AngII)** 是参与血管内皮功能和内膜增生的最重要的因素之一, 现在将沙坦类药物作为 **AT1** 受体阻断剂。**AT1** 受体阻断剂对内皮功能有高度

的保护作用，可预防新生内膜的增生。目前，对于 AT1 受体阻断剂的作用机理并不十分明确，主要认为其机制可能是：抑制低密度脂蛋白的氧化从而预防动脉粥样硬化；减少自由基的释放和血管的收缩；阻断血小板衍生生长因子-BB（PDGF-BB）和表皮生长因子（EGF）对平滑肌细胞增殖的协同作用；抗炎作用。最新公布的 Val-PREST 试验结果表明缬沙坦对复杂的 B2 型和 C 型病变置入支架后新生内膜的增生有预防作用，使缬沙坦对有高度再狭窄风险患者的再狭窄率从近 40%降至 20%。

Val-PREST 试验结果表明缬沙坦全身给药可降低 PTCA 及支架术后再狭窄率。是否采用缬沙坦包被支架可更有效的预防再狭窄，目前尚未发现此方面的文献报道。

本发明的具有防再狭窄血管紧张素拮抗剂涂层的血管支架，可有效地减少血管阻塞病人介入治疗后再狭窄的发生率，大幅度减低病人的并发症发生，提高病人的存活率及生活质量；从经济角度来看，由于再狭窄发生率的降低，减少了病人再狭窄的治疗费用。

附图说明

附图 1 为本内皮形成机理示意图；

附图 2 为本发明包埋方式的药物支架涂层结构示意图；

附图 3 为本发明吸附方式的药物支架涂层结构示意图；

附图 4 为本发明夹套方式的药物支架结构示意图。

以上附图中：1、纯聚合物涂层； 2、药物或混合药物涂层； 3、生物降解聚合物或微孔聚合物涂层； 4、金属支架； 5、微孔； 6、聚合物涂层； 7、聚合物膜或生物材料膜。

具体实施方式

下面结合附图及实施例对本发明作进一步描述：

实施例 1：见附图 3 所示，一种多孔吸附药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1g HCL，40℃条件下混合分散均匀后，2 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架置于 80℃烘箱，固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬

沙坦) 或 **Losartan** (氯沙坦) 乙醇溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂, 即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的缬沙坦或氯沙坦药物涂层支架。

实施例 2: 见附图 3 所示, 一种多孔吸附药物涂层支架, 支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6, 药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为: 10g 正硅酸乙酯 (TEOS) 加入 10g 水, 再加入 0.1g HCL, 40℃条件下混合分散均匀后, 2 小时形成溶胶, 然后喷涂于支架表面, 再将支架置于 80℃烘箱, 固化 24 小时, 然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化, 形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-60% 的 **Irbesartan** (依贝沙坦) 二氯甲烷溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂, 即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的依贝沙坦药物涂层支架。

实施例 3: 见附图 3 所示, 一种多孔吸附药物涂层支架, 支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6, 药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为: 10g 正硅酸乙酯 (TEOS) 加入 10g 水, 再加入 0.1g HCL, 40℃条件下混合分散均匀后, 2 小时形成溶胶, 然后喷涂于支架表面, 再将支架置于 80℃烘箱, 固化 24 小时, 然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化, 形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-60% 的 **Candesartan** (坎地沙坦) 甲醇溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂, 即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的坎地沙坦药物涂层支架。

实施例 4: 见附图 3 所示, 一种多孔吸附药物涂层支架, 支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6, 药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为: 10g 正硅酸乙酯 (TEOS) 加入 10g 水, 再加入 0.1g NaOH, 70℃分散 1 小时形成溶胶, 然后喷涂于支架表面, 再将支架于 150℃条件下固化 24 小时, 然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化, 形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80% 的 **Valsartan** (缬沙坦) 或 **Losartan** (氯沙坦) 乙醇溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂, 即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的缬沙坦或氯沙坦药物涂层支架。

实施例 5: 见附图 3 所示, 一种多孔吸附药物涂层支架, 支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6, 药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为: 10g 正硅酸乙酯 (TEOS) 加入 10g 水, 再加入 0.1g NaOH, 70

℃分散 1 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架于 150℃条件下固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-60%的 Irbesartan（依贝沙坦）二氯甲烷溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的依贝沙坦药物涂层支架。

实施例 6：见附图 3 所示，一种多孔吸附药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1gNaOH，70℃分散 1 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架于 150℃条件下固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-60%的 Candesartan（坎地沙坦）甲醇溶液中 1min-60min。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的坎地沙坦药物涂层支架。

实施例 7：见附图 3 所示，一种多孔吸附混合药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1g HCL，40℃条件下混合分散均匀后，2 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架置于 80℃烘箱，固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）或 Irbesartan（依贝沙坦）与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的混合药物涂层支架。

实施例 8：见附图 3 所示，一种多孔吸附混合药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1g HCL，40℃条件下混合分散均匀后，2 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架置于 80℃烘箱，固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Candesartan（坎地沙坦）与 Rapamycin 混合的甲醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸

附的混合药物涂层支架。

实施例 9：见附图 3 所示，一种多孔吸附混合药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1gNaOH，70℃分散 1 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架于 150℃条件下固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）或 Irbesartan（依贝沙坦）与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的混合药物涂层支架。

实施例 10：见附图 3 所示，一种多孔吸附混合药物涂层支架，支架 4 表面涂覆一层带微孔 5 的聚合物涂层 6，药物经过浸涂方式吸附于聚合物涂层 6 的微孔 5 中。具体为：10g 正硅酸乙酯（TEOS）加入 10g 水，再加入 0.1gNaOH，70℃分散 1 小时形成溶胶，然后喷涂于支架表面，再将支架于 150℃条件下固化 24 小时，然后将其在 250-800℃之间干燥使其致密化，形成多孔硅凝胶陶瓷包被支架。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Candesartan（坎地沙坦）与 Rapamycin 混合的甲醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥脱除溶剂，即制备成多孔硅凝胶陶瓷吸附的混合药物涂层支架。

实施例 11：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）乙醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，

分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1：3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即制成三明治结构的多层 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）药物涂层支架。

实施例 12：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）或 Irbesartan（依贝沙坦）与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1：3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即制成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 13：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）乙醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 60℃固化 2 小时固化成膜，即生成三明治结

构的多层 **Valsartan** (缬沙坦) 或 **Losartan** (氯沙坦) 药物涂层支架。

实施例 14: 见附图 2 所示, 一种三明治式包埋混合药物涂层支架, 支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1, 该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2, 该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为: 取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中, 加入引发剂过氧化苯甲酰 (为单体重量的 0.1%)。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内, 可在瓶口包上一层玻璃纸, 再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃ 水浴加热锥形瓶, 至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时, 立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃ 烘箱中, 继续使单体聚合 24 小时以上, 然后再 100℃ 处理 1 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80% 的 **Valsartan** (缬沙坦) 或 **Losartan** (氯沙坦) 或 **Irbesartan** (依贝沙坦) 与 **Rapamycin** 混合的乙醇溶液中 1min-60min, 混合比例为 1: 0.5-1.0。取出支架后 40℃ 下真空干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸 (PLA) 溶于 20g 氯仿溶液中, 加入 0.5g 吐温-80, 分散均匀后涂覆于支架内外表面, 再于 60℃ 固化 2 小时固化成膜, 即制成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 15: 见附图 2 所示, 一种三明治式包埋药物涂层支架, 支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1, 该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2, 该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为: 取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中, 加入引发剂过氧化苯甲酰 (为单体重量的 0.1%)。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内, 可在瓶口包上一层玻璃纸, 再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃ 水浴加热锥形瓶, 至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时, 立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃ 烘箱中, 继续使单体聚合 24 小时以上, 然后再 100℃ 处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60% 的 **Irbesartan** (依贝沙坦) 二氯甲烷药物溶液 30 分钟, 取出后 40℃ 干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10% 明胶水溶液, 再加入 1g 丙三醇, 分散均匀后, 加入 0.5g 固化剂 (三嗪: 甲醛 = 1: 3), 分散均匀后, 将分散液喷涂于支架上, 取出后室温固化 24 小时, 即生成三明治结构的多层 **Irbesartan** (依贝沙坦) 药物涂层支架。

实施例 16: 见附图 2 所示, 一种三明治式包埋药物涂层支架, 支架表面涂

覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Irbesartan（依贝沙坦）二氯甲烷药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 60℃固化 2 小时固化成膜，即生成三明治结构的多层 Irbesartan（依贝沙坦）药物涂层支架。

实施例 17：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Candesartan（坎地沙坦）甲醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1：3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即生成三明治结构的多层 Candesartan（坎地沙坦）药物涂层支架。

实施例 18：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯

甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 **Candesartan**（坎地沙坦）与 **Rapamycin** 混合的甲醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1:0.5-1.0。取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1:3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即生成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 19：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 **Candesartan**（坎地沙坦）甲醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸(PLA)溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 60℃固化 2 小时固化成膜，即生成三明治结构的多层 **Candesartan**（坎地沙坦）药物涂层支架。

实施例 20：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 10g 新蒸馏过的甲基丙烯酸甲酯单体放入干净的干燥锥形瓶中，加入引发剂过氧化苯甲酰（为单体重量的 0.1%）。为防止预聚时水汽进入锥形瓶内，可在瓶口包上一层玻璃纸，再用橡皮圈扎紧。用 80-90℃水浴加热锥形瓶，至瓶内预聚物粘度与甘油粘度相近时，立即停止加热并用冷水使预聚物冷至室温。将该溶液喷涂

到支架上。将上述涂好膜的支架放入 40℃烘箱中，继续使单体聚合 24 小时以上，然后再 100℃处理 1 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Candesartan（坎地沙坦）与 Rapamycin 混合的甲醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1:0.5-1.0。取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 60℃固化 2 小时固化成膜，即生成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 21：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）乙醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1: 3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即生成三明治结构的多层 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）药物涂层支架。

实施例 22：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）乙醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 40℃固化 3 小时固化成膜，即生成三明治结构的多层 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）药物涂层支架。

实施例 23：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再

涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Irbesartan（依贝沙坦）二氯甲烷药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1：3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即生成三明治结构的多层 Irbesartan（依贝沙坦）药物涂层支架。

实施例 24：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Irbesartan（依贝沙坦）二氯甲烷药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 40℃固化 3 小时固化成膜，即生成三明治结构的多层 Irbesartan（依贝沙坦）药物涂层支架。

实施例 25：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）或 Irbesartan（依贝沙坦）与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1：3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24

小时，即制成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 26：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan（缬沙坦）或 Losartan（氯沙坦）或 Irbesartan（依贝沙坦）与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1: 0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸（PLA）溶于 20g 氯仿溶液中，加入 0.5g 吐温-80，分散均匀后涂覆于支架内外表面，再于 40℃固化 3 小时固化成膜，即制成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 27：见附图 2 所示，一种三明治式包埋药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Candesartan（坎地沙坦）甲醇药物溶液 30 分钟，取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液，再加入 1g 丙三醇，分散均匀后，加入 0.5g 固化剂(三嗪：甲醛=1: 3)，分散均匀后，将分散液喷涂于支架上，取出后室温固化 24 小时，即生成三明治结构的多层 Candesartan（坎地沙坦）药物涂层支架。

实施例 28：见附图 2 所示，一种三明治式包埋混合药物涂层支架，支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1，该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2，该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Candesartan（坎地沙坦）与 Rapamycin 混合的甲醇溶液中 1min-

60min, 混合比例为 1: 0.5-1.0。取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 10g 明胶蛋白溶于 90g 水中形成 10%明胶水溶液, 再加入 1g 丙三醇, 分散均匀后, 加入 0.5g 固化剂(三嗪: 甲醛=1: 3), 分散均匀后, 将分散液喷涂于支架上, 取出后室温固化 24 小时, 即生成三明治结构的混合药物涂层支架。

实施例 29: 见附图 2 所示, 一种三明治式包埋药物涂层支架, 支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1, 该聚合物涂层 1 外再涂覆一层药物涂层 2, 该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸入浓度为 1-60%的 Candesartan (坎地沙坦) 甲醇药物溶液 30 分钟, 取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸(PLA)溶于 20g 氯仿溶液中, 加入 0.5g 吐温-80, 分散均匀后涂覆于支架内外表面, 再于 40℃固化 3 小时固化成膜, 即生成三明治结构的多层 Candesartan (坎地沙坦) 药物涂层支架。

实施例 30: 见附图 2 所示, 一种三明治式包埋混合药物涂层支架, 支架表面涂覆一层纯聚合物涂层 1, 该聚合物涂层 1 外再涂覆一层混合药物涂层 2, 该层外再涂覆一层可生物降解聚合物或微孔聚合物涂层 3。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将该溶液喷涂于支架表面后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。再将该支架浸于浓度 1%-80%的 Candesartan (坎地沙坦) 与 Rapamycin 混合的甲醇溶液中 1min-60min, 混合比例为 1: 0.5-1.0。取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后将 20g 聚乳酸(PLA)溶于 20g 氯仿溶液中, 加入 0.5g 吐温-80, 分散均匀后涂覆于支架内外表面, 再于 40℃固化 3 小时固化成膜, 即生成三明治结构混合药物涂层支架。

实施例 31: 见附图 4 所示, 一种夹套药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将支架浸于该溶液 30s-30min 后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。然后将

该支架浸入浓度为 1-80%的 Valsartan (缬沙坦) 或 Losartan (氯沙坦) 乙醇溶液 30 分钟, 取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后再将支架浸于聚氨酯溶液中 30s-30min 后, 于 40℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 24 小时。即制成聚氨酯夹套 Valsartan (缬沙坦) 或 Losartan (氯沙坦) 药物的涂层支架。

实施例 32: 见附图 4 所示, 一种夹套药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将支架浸于该溶液 30s-30min 后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。然后将该支架浸入浓度为 1-60%的 Irbesartan (依贝沙坦) 二氯甲烷溶液中 30 分钟, 取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后再将支架浸于聚氨酯溶液中 30s-30min 后, 于 40℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 24 小时。即制成聚氨酯夹套 Irbesartan (依贝沙坦) 药物的涂层支架。

实施例 33: 见附图 4 所示, 一种夹套混合药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将支架浸于该溶液 30s-30min 后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。然后将该支架浸于浓度 1%-80%的 Valsartan (缬沙坦) 或 Losartan (氯沙坦) 或 Irbesartan (依贝沙坦) 与 Rapamycin 混合的乙醇溶液中 1min-60min, 混合比例为 1: 0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥处理 10 小时。最后再将支架浸于聚氨酯溶液中 30s-30min 后, 于 40℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 24 小时。即制成聚氨酯夹套混合药物的涂层支架。

实施例 34: 见附图 4 所示, 一种夹套药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取 1g 聚氨酯(颗粒状)溶于 8ml 二甲基甲酰胺中, 制成溶液。将支架浸于该溶液 30s-30min 后, 将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h, 将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。然后将该支架浸入浓度为 1-60%的 Candesartan (坎地沙坦) 甲醇溶液中 30 分钟,

取出后 40℃干燥处理 10 小时。最后再将支架浸于聚氨酯溶液中 30s-30min 后，于 40℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 24 小时。即制成聚氨酯夹套 **Candesartan**（坎地沙坦）药物的涂层支架。

实施例 35：见附图 4 所示，一种夹套混合药物支架，支架 4 表面涂覆药物涂层 2，支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为：取 1g 聚氨酯（颗粒状）溶于 8ml 二甲基甲酰胺中，制成溶液。将支架浸于该溶液 30s-30min 后，将其置于通风柜在红外灯下干燥 10-12h，将大部分溶剂挥发后于 60℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 8-10 小时。然后将该支架浸于浓度 1%-80%的 **Candesartan**（坎地沙坦）与 **Rapamycin** 混合的甲醇溶液中 1min-60min，混合比例为 1：0.5-1.0。取出支架后 40℃下真空干燥处理 10 小时。最后再将支架浸于聚氨酯溶液中 30s-30min 后，于 40℃真空烘箱[真空度<1.33KPa(10mmHg)]干燥 24 小时。即制成聚氨酯夹套混合药物的涂层支架。

实施例 36：见附图 4 所示，一种夹套药物支架，支架 4 表面涂覆药物涂层 2，支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为：取合适尺寸的 PTFE 膜缝于支架内部。然后将浓度为 1%-80%的 **Valsartan**（缬沙坦）或 **Losartan**（氯沙坦）乙醇溶液喷涂于支架外表面，40℃真空干燥处理 10 小时。最后再将一层 PTFE 膜缝于支架外表面。即制成 PTFE 膜夹套 **Valsartan**（缬沙坦）或 **Losartan**（氯沙坦）药物的支架。

实施例 37：见附图 4 所示，一种夹套药物支架，支架 4 表面涂覆药物涂层 2，支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为：取合适尺寸的 PTFE 膜缝于支架内部。然后将浓度为 1%-60%的 **Irbesartan**（依贝沙坦）二氯甲烷溶液喷涂于支架外表面，40℃真空干燥处理 10 小时。最后再将一层 PTFE 膜缝于支架外表面。即制成 PTFE 膜夹套 **Irbesartan**（依贝沙坦）药物的支架。

实施例 38：见附图 4 所示，一种夹套药物支架，支架 4 表面涂覆药物涂层 2，支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为：取合适尺寸的 PTFE 膜缝于支架内部。然后将浓度为 1%-80%的 **Candesartan**（坎地沙坦）甲醇溶液喷涂于支架外表面，40℃真空干燥处理 10 小时。最后再将一层 PTFE 膜缝于支架外表面。即制成 PTFE 膜夹套 **Candesartan**（坎地

沙坦)药物的支架。

实施例 39: 见附图 4 所示, 一种夹套混合药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取合适尺寸的 PTFE 膜缝于支架内部。然后将浓度为 1%-80% 的 Valsartan (缬沙坦) 或 Losartan (氯沙坦) 或 Irbesartan (依贝沙坦) 与 Rapamycin 混合的乙醇溶液喷涂于支架外表面, 40℃真空干燥处理 10 小时。药物混合比例为 1: 0.5-1.0。最后再将一层 PTFE 膜缝于支架外表面。即制成 PTFE 膜夹套 Valsartan (缬沙坦) 或 Losartan (氯沙坦) 药物的支架。

实施例 40: 见附图 4 所示, 一种夹套混合药物支架, 支架 4 表面涂覆药物涂层 2, 支架 4 和药物涂层 2 整体夹在两层聚合物膜或生物材料膜 7 中间。具体为: 取合适尺寸的 PTFE 膜缝于支架内部。然后将浓度为 1%-80% 的 Candesartan (坎地沙坦) 与 Rapamycin 混合的甲醇溶液喷涂于支架外表面, 40℃下真空干燥处理 10 小时。药物混合比例为 1: 0.5-1.0。最后再将一层 PTFE 膜缝于支架外表面。即制成 PTFE 膜夹套混合药物的支架。

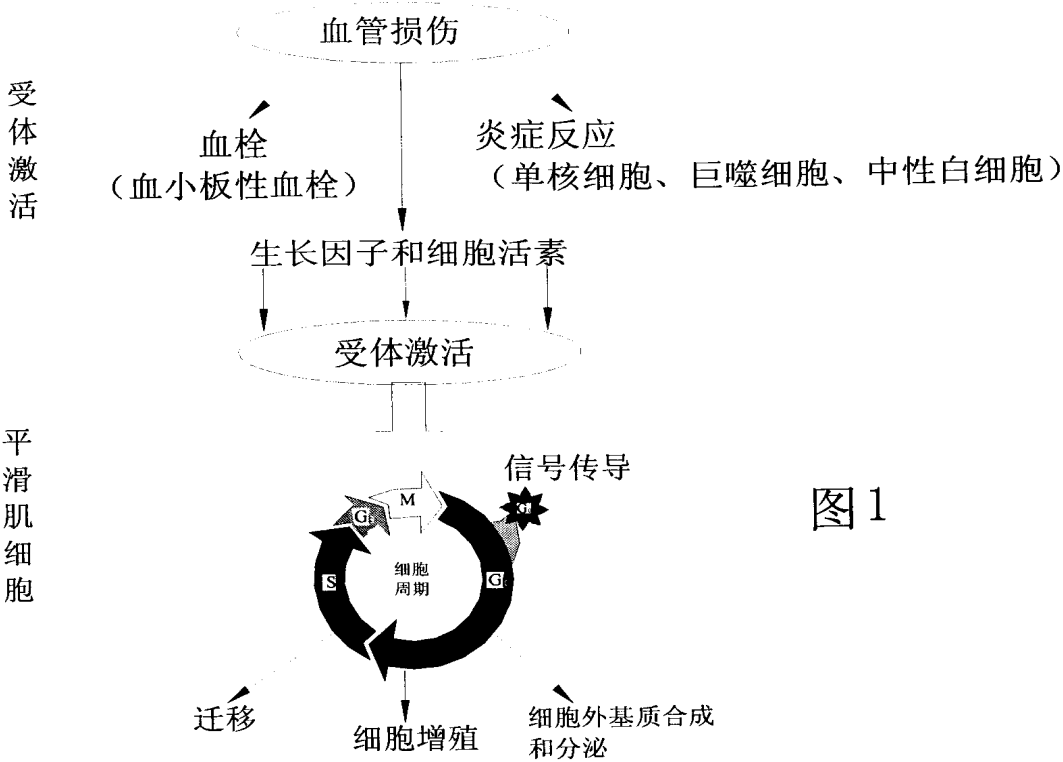


图 1

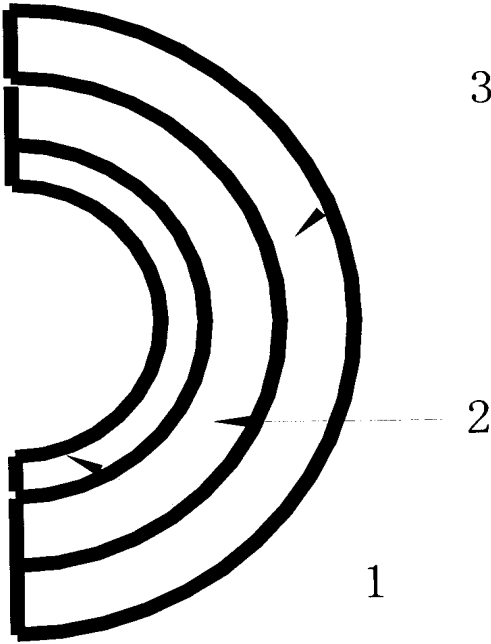


图 2

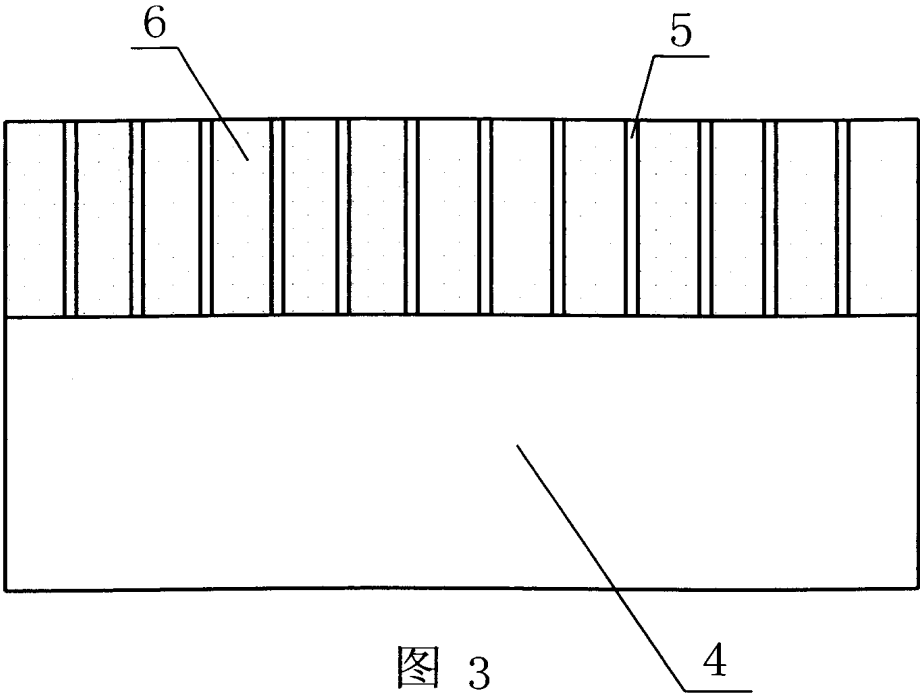


图 3

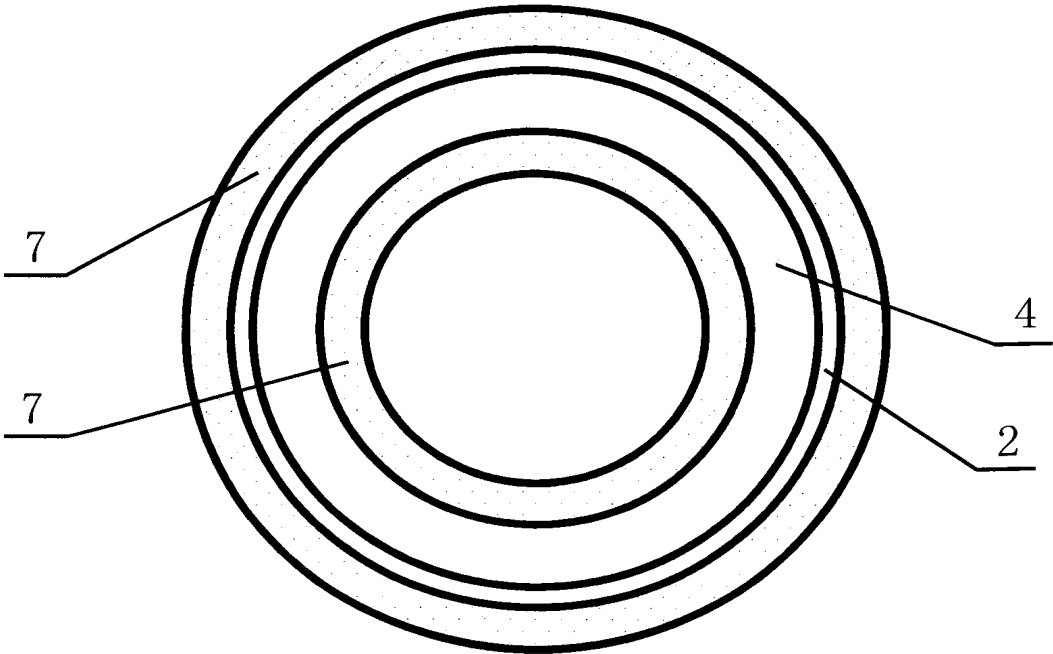


图 4